

PCT/JP03/08410

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

02.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 7月 2日

出願番号
Application Number: 特願2002-193399
[ST. 10/C]: [JP2002-193399]

出願人
Applicant(s): 帝人株式会社

REC'D 22 AUG 2003

WIPO

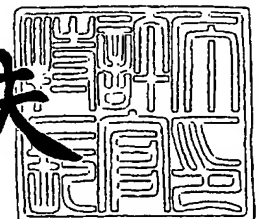
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月 7日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P35786

【提出日】 平成14年 7月 2日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/08

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町 2 番 1 号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 西部 義久

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 永野 篤弘

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 高梨 一也

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 上嶋 康秀

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【選任した代理人】

【識別番号】 100099678

【弁理士】

【氏名又は名称】 三原 秀子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【包括委任状番号】 0203001

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 シクレソニド無菌水性懸濁製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 シクレソニドを含有し、オートクレーブにより滅菌された、シクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【請求項 2】 さらに湿潤剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する請求項 1 に記載のシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【請求項 3】 該ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 である請求項 2 に記載のシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【請求項 4】 さらに懸濁基剤を含有する請求項 1～3 のいずれか一項に記載のシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【請求項 5】 該懸濁基剤が水不溶性物質、結晶セルロースと分散剤、およびカルメロースナトリウムとの複合体である請求項 4 に記載のシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【請求項 6】 細菌等の混入を防ぐ構造の容器に充填された請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【請求項 7】 該容器が無菌製剤用点鼻投与器である請求項 6 に記載のシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はシクレソニドを活性成分として含有する、オートクレーブ滅菌された無菌水性懸濁製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

水性懸濁製剤は、水難溶性の薬物（活性成分）を水性媒体に均一に懸濁分散させ、その一定量を投与または噴霧することができる剤形である。また、チキソトロピー性を有する懸濁基剤を用いることにより、保存中の製剤の安定性に加え、

投与部位、例えば鼻腔局所での高い滞留性が得られる。これらのことから、水性懸濁製剤は有用な剤形の一つとして認識されており、すでに多くの水性懸濁製剤が上市されている。

【0003】

これらの水難溶性薬物の水性懸濁製剤は、通常、微粒子化された該薬物を懸濁基剤とともに、水中に均一に懸濁分散させることによって製造される。該懸濁基剤には通常、水不溶性物質と分散剤との複合体が使用され、複合体中の分散剤が三次元的に相互作用をしてマトリックスを形成して懸濁剤の基剤となる。該薬物は、この基剤中に分散することにより、均一にかつ長期間安定して製剤中に懸濁分散することができる。しかし懸濁基剤単独では分散力が不十分で、時間が経過すると主薬が分離して沈降あるいは浮遊する等のことが往々にあるため、安定な水性懸濁製剤を製造するためには、通常、更に湿潤剤を添加し、主薬の懸濁基剤中の懸濁分散を容易にする。こうして懸濁基剤と湿潤剤と主薬とを含んでなる水性懸濁医薬品製剤が製造される。

【0004】

一方、水性懸濁製剤は、水性であるため細菌などが繁殖しやすく、市場に供給するためには保存剤の添加が必須である。保存剤として一般に、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェニルエチルアルコール、またはパラオキシ安息香酸エステル類などが使用される。しかしながら、これら保存剤には粘膜組織などに対する副作用が報告されているため好ましくない。

そこで、水性製剤において保存剤を添加せずに保存中の細菌等の繁殖を防ぐ目的で、現状では一般的に以下の方法が使用されている。

【0005】

すなわち、

1. 滅菌して無菌とした各成分を原料として無菌的に製剤を製造する方法と、
2. 滅菌処理していない通常の各成分から製剤を製造し、容器等に充填する前又は後で滅菌する方法である。

【0006】

これらのうち、前者「1.」については、例えばKarlssonら(WO9

9-25359号明細書)が主薬のステロイドを粉末状態で乾熱滅菌した製剤を報告している。しかしながら、無菌水性懸濁製剤として供するには、滅菌されたステロイドの無菌状態を保持したまま水性媒体中に懸濁させる必要があり、大掛かりな製造設備が必要となる。

【0007】

一方、より簡便な後者「2.」は、その滅菌法として更にいくつかの方法が提案されている。

【0008】

第一に濾過滅菌であるが、この滅菌法は水性懸濁製剤には不溶性粒子の存在のため適用することは困難である。

【0009】

第二は放射線滅菌であり、例えば Illumra (Arch. Pharm. Chem. Sci., Ed. 2, 1974, pp. 167-174) は β 線照射もしくは γ 線照射によるステロイドを主薬とする水性懸濁製剤の滅菌処理を推奨している。しかしながら、 β 線照射もしくは γ 線照射によってステロイドをはじめ多くの薬物が分解することが知られているおり、またこの分解生成物の安全性を保証するのは困難であるため、医薬品の滅菌法として現実的ではない。

【0010】

第三に、製剤の汎用的滅菌操作であるオートクレーブがある。本方法は、通常 121℃ に加熱されるため、水存在下で不安定な薬物に適用することは不可能である。

【0011】

しかし、この第三の方法は、加熱時の安定性の問題さえクリアできれば水性懸濁製剤の製造法としては最も採用しやすい方法である。

【0012】

ところが、ここで以下の二点が問題となる。

【0013】

第一に、シクレソニドはステロイド類の一種であり 16, 17 位にアセタール構造をもつため化学的には安定とはいえない化合物である。

【0014】

第二に、例えばシクレソニドが化学的に安定であったとしても、水難溶性薬物を含有する水性懸濁製剤をオートクレーブ処理すると、製剤中の薬剤の含量均一性が低下することが知られている。この現象は加熱により一部溶解した水難溶性薬物が冷却されて析出する時に粒子径の制御ができず、大きな粒子や小さな粒子となって析出し、懸濁基剤中に再分散するため、懸濁製剤の場所により薬物の含量に差が出ると説明されている。そして、この含量不均一化を防止する方法として、O'Neilら（US3962430号明細書）は、飽和濃度の塩化ナトリウムを添加する方法を提案している。しかし、水相に飽和食塩水を使用すると、水性懸濁製剤の浸透圧が著しく高くなる、あるいは高イオン濃度のため水素結合等からなる懸濁基剤のマトリクス構造を変化させ懸濁状態の不安定化をもたらすという問題がある。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、保存剤を添加しないシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤を提供することである。

【0016】

さらに本発明の目的は、保存剤を添加せず、シクレソニドの含量均一性（均一分散性）を維持可能なシクレソニド含有水性懸濁製剤を提供することである。

本発明者らは上記目的に鑑み鋭意研究した結果、シクレソニド含有水性懸濁製剤をオートクレーブ処理によって滅菌してもそのシクレソニド含量は低下しない、すなわちシクレソニドがオートクレーブ処理によっても分解しないことを発見して本発明に到達した。

【0017】

さらに本発明者らは、湿潤剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いることにより、シクレソニド含有水性懸濁製剤をオートクレーブ処理によって滅菌しても、そのシクレソニドの含量均一性（均一分散性）を維持できることを発見して本発明に到達した。

【0018】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、オートクレーブにより滅菌された、シクレソニド含有無菌水性懸濁製剤を提供するものである。

【0019】

【発明の実施の形態】

本発明のシクレソニドは、化学名 (11 β , 16 α) - 16, 17 - [Cyclohexylmethylenebis(oxy)] - 11-hydroxy - 21 - (2-methyl-1-oxopropoxy) pregnan-1, 4-diene-3, 20-dione で表されるステロイドの一種である。また、本発明のシクレソニドは、同じアセタール構造を有するステロイドであるブデソニド (化学名、16 α , 17 - [(1RS) - Butylidenebis(oxy)] - 11 β , 21-dihydroxypregnan-1, 4-diene-3, 20-dione) が、オートクレーブ処理により化学的に分解してしまうのに対し、オートクレーブ処理によって、分解しない。

【0020】

本発明においてシクレソニドの水性懸濁製剤中の濃度は特に限定されないが、好ましい濃度は、製剤全体量に対して 0.01% w/w 以上 10% w/w 以下であり、さらに好ましくは 0.01% w/w 以上 3% w/w 以下である。

【0021】

本発明の湿潤剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) はセルロースのメチル及びヒドロキシプロピルの混合エーテルであり製剤の添加物として通常使用されている。メトキシ基とヒドロキシプロポキシ基の量によりいくつかのグレードがあるがそれらの何れでもよい。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 が挙げられそれぞれ商品名メトロース 90SH、メトロース 65SH、メトロース 60SH などとして販売されている。これらのグレードの中でもヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 がより好ましい。該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの本水性懸濁製剤中の濃度は、製剤全体に対して 0.01% w/w 以上 5% w/w 以下であることが好

ましく、さらに好ましくは0.05%w/w以上1%w/w以下である。

【0022】

また、本発明の湿潤剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）は、飽和食塩水添加によらずに、オートクレーブ処理によるシクレソニドの含量均一性の低下を防止するために有効である。後述のように、通常湿潤剤として使用される界面活性剤に比して、本発明の湿潤剤であるヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）は、オートクレーブ処理によるシクレソニドの含量均一性の低下を防止する効果が優れている。

【0023】

尚、セルロースエーテル類としては他にヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルメロースナトリウム（CMCNa）などが挙げられるが、ヒドロキシプロピルセルロースでは含量均一性低下は防止できてもオートクレーブ処理によりヒドロキシプロピルセルロース自身がゲル化して不均一となり懸濁剤の外観を著しく損なうため好ましくない。また、カルメロースナトリウムでは含量均一性低下防止が十分でないことなどの欠点があるため好ましくない。

【0024】

本発明の懸濁基剤は水不溶性物質と分散剤との複合体である。通常使用される水不溶性物質としては結晶セルロースが挙げられる。また通常使用される分散剤としてはカルメロースナトリウムやキサントガムなどが挙げられる。これらの中でも結晶セルロースとカルメロースナトリウムとの複合体（一般名：結晶セルロース・カルメロースナトリウム）が好ましい。本複合体はアビセルRC-A591NFという商品名で旭化成株式会社より販売されている。

【0025】

該懸濁基剤の本水性懸濁剤中の濃度は、製剤全体量に対して0.1%w/w以上10%w/w以下であることが好ましく、さらに好ましくは0.5%w/w以上5%w/w以下である。

【0026】

本発明において、シクレソニド、湿潤剤、および懸濁基剤とを混合し均一に懸濁分散させる際には、通常の混合攪拌機、あるいは乳化機等の従来公知の装置を

用いることができる。好ましくは、懸濁分散時に発生する気泡を除去するため減圧操作が可能な真空乳化機を用いるのがよい。懸濁分散条件は薬物が均一に分散してチキソトロピー性が最大となる条件を設定するのが好ましい。

【0027】

本発明のオートクレーブ処理とは、高圧蒸気滅菌器中で加熱蒸気により滅菌処理する方法のことである。通例、オートクレーブ処理は加熱蒸気の温度が115℃の場合30分間、121℃の場合20分間、あるいは126℃の場合15分間行うが、高圧蒸気滅菌器および製剤のスケールに応じて適当な条件を設定することができる。また、懸濁分散に使用した機器に入れたままオートクレーブ処理してもよいし、分散懸濁後の懸濁製剤を個別の容器に移した後に該容器をオートクレーブ処理してもよい。前者の場合には懸濁分散と高圧蒸気滅菌とを同一機器で実施するため特殊な設備となる。

【0028】

本発明のシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤は、上記に記載した方法で製造（滅菌含）した後、細菌などの混入を防ぐ構造の容器に充填することが必要である。かかる細菌などの混入を防ぐ構造としては、製剤が噴霧あるいは滴下された後に空気が容器内に進入（逆流）する際に、フィルターなどで細菌などをろ過する構造、容器先端部分に残った製剤を銀線などで殺菌する構造、あるいはこれらの組合せが適当である。これらの構造を有する点鼻剤用の容器の実例としてはプリザーバティブ・フリー・システム（ファイファー社）が挙げられる。

【0029】

本発明のシクレソニド含有無菌水性懸濁製剤は、点鼻以外の径路でも投与可能である。具体例として、点眼投与、経皮投与、経口投与などを挙げることができる。

【0030】

【発明の効果】

本発明により、保存剤を含有しないシクレソニドの無菌水性懸濁製剤を提供することができる。また、本発明により、含量均一性の良好なシクレソニドの無菌水性懸濁製剤が簡便な方法で製造され提供される。これらの無菌製剤により保存

剤による副作用のおそれのない製剤が治療に提供されることは極めて意義深い。

【0031】

【実施例】

以下に本発明を実施例により説明する。

本実施例において、シクレソニドは Byk Gulden 社製、結晶セルロース・カルメロースナトリウムは旭化成工業株式会社製の AvicelTM RC-A 591NF、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 は信越化学工業株式会社製の TC-5RW、ブデソニドおよびプロピオン酸ベクロメタゾン はシグマ社製のものをそれぞれ用いた。乳化機（ホモミキサー）は特殊機化工業株式会社製の ロボミクスTM を用いた。オートクレーブは、株式会社千代田製作所製の卓上型高圧蒸気滅菌器 IST-150 型を用いた。

【0032】

【実施例 1】

シクレソニドを含有する水性懸濁製剤などの調製

下記の成分を 500 mL のガラス製容器に入れ混合した後、ホモミキサー処理し（6000 回転/分、30 分間）白色の水性懸濁製剤（実施例 1）を調製した。

（組成）

シクレソニド	0.1% w/w
結晶セルロース・カルメロースナトリウム	1.7% w/w
精製水	300 mL

実施例 1 のシクレソニドの替わりにブデソニドを用いて実施例 1 と同様の水性懸濁製剤を調製し比較例 1、実施例 1 のシクレソニドの替わりにプロピオン酸ベクロメタゾンを用いて実施例 1 と同様の水性懸濁製剤を調製し比較例 2 とした。いずれも白色の懸濁製剤であった。

【0033】

【実験例 1】

水性懸濁製剤中主薬のオートクレーブ処理での化学安定性比較

実施例 1 の製剤を、蓋付の 500 mL ガラス製容器に入れ、オートクレーブ処

理 (121℃ 20分) により滅菌し、滅菌後該容器内の製剤をよく攪拌した後その一部をサンプリングしシクレソニドの含有量をHPLCで定量した。オートクレーブ処理前のシクレソニド濃度を100%とした場合の、オートクレーブ処理後の残存率を計算した。同時に比較例1, 2についても同様の実験を行いオートクレーブ処理前後の含量の変化を測定した。

表1に上記3例のオートクレーブ処理前後の主薬量の変化(処理前に対する処理後の含量の残存率で示す)を示した。

【0034】

【表1】

試料	オートクレーブ後の主薬残存率(%)
実施例1	100.1
比較例1	26.3
比較例2	78.1

【0035】

表1の説明

実施例1のシクレソニド水性懸濁製剤は、オートクレーブ処理によっても含量が全く低下しなかった。一方比較例1のブデソニドおよび比較例2のプロピオン酸ベクロメタゾンの水性懸濁製剤ではオートクレーブ処理によって含量が著しく低下した。

【0036】

【実験例2】

各種湿潤剤を含有した水性懸濁製剤のオートクレーブ処理前後でのシクレソニド含量均一性等の比較

実施例1の製剤にヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 0.1% w/wを加えて実施例2とした。さらに、実施例2のヒドロキシプロピルメチルセルロース2910の替わりに下記の湿潤剤を用いて比較例3～7のシクレソニド含有水性懸濁製剤を調製した。なお、ここで用いた湿潤剤は、Tween 80はニッコールTO-10M(日光ケミカルズ製)、Tween 60はニッコールTS-10(日光ケミカルズ製)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60はニッコ

ールHCO-60（日光ケミカルズ製）、ヒドロキシプロピルセルロースはヒドロキシプロピルセルロース（信越化学製）、カルメロースナトリウムはセロゲン（第一工業製薬製）を使用した。

比較例 3 : Tween 80	0.025 %w/w
比較例 4 : Tween 60	0.025 %w/w
比較例 5 : ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.2 %w/w
比較例 6 : ヒドロキシプロピルセルロース	0.1 %w/w
比較例 7 : カルメロースナトリウム	0.15 %w/w

これらの製剤を調製後 3 時間放置後製剤中の固体粒子の分散状態を観察した。また、該ガラス容器内容物の上層、中層、下層よりそれぞれ 3 個所の懸濁製剤をサンプリングし別の容器に取り分けてその中のシクレソニド含量を定量し、各部の含量均一性を測定した。

表 2 にオートクレーブ前の製剤外観、およびシクレソニド含量の均一性を示す。

【0037】

【表 2】

試料	外観	含量 (対理論値)		
		下層 (n=5)	中層 (n=5)	上層 (n=5)
実施例 2	白色の均一な懸濁製剤	99.8, 100.9, 99.9 100.1, 100.1	99.9, 101.1, 99.8 99.8, 100.0	99.0, 100.2, 100.6 100.1, 101.0
比較例 3	同上	99.1, 99.9, 100.5 100.9, 99.8	100.3, 99.8, 101.2, 99.8, 99.2	100.1, 100.0, 100.6, 99.7, 100.2
比較例 4	同上	99.8, 100.3, 99.6 98.9, 100.2	99.7, 100.5, 99.9 99.8, 101.0	99.3, 100.2, 99.0 101.3, 99.8
比較例 5	同上	100.8, 101.2, 99.2 99.0, 100.6	100.2 99.6, 99.4 100.2 99.7	99.5, 99.4, 100.3 100.2, 101.7
比較例 6	同上	101.6, 99.0, 99.8 100.3, 100.2	99.8, 101.2, 100.0 99.8, 100.4	99.8, 102.0, 100.2 99.8, 100.3
比較例 7	同上	99.7, 99.9, 99.7 101.6, 100.2	100.2, 101.1, 100.8, 100.0, 99.3	99.4, 100.2, 99.9 100.3, 99.7

【0038】

表 2 の説明

実施例 1、比較例 3～7 いずれのシクレソニド水性懸濁製剤とも、外観は白色の均一な懸濁製剤であった。また、シクレソニド含量の均一性も良好であった。

【0039】

次にこれらの水性懸濁製剤を上記実験 1 と同様にオートクレーブ滅菌し、次いで該 500 mL ガラス容器を高圧蒸気滅菌機より取り出し 3 時間放置後製剤中の固体粒子の分散状態を観察した。また、該ガラス容器の蓋を取り、内容物の上層、中層、下層よりそれぞれ 3 個所の懸濁製剤をサンプリングし別の容器に取り分けてその中のシクレソニド含量を定量し、各部の含量均一性を測定した。

表 3 にオートクレーブ後の製剤外観変化（オートクレーブ前との比較）、およびシクレソニド含量の均一性を示す。

【0040】

【表 3】

試料	外観の変化	含量（対理論値）		
		下層 (n=5)	中層 (n=5)	上層 (n=5)
実施例 2	変化なし	100.0, 101.0, 99.9	101.2, 98.9, 99.9	99.0, 99.8, 101.2
		99.8, 100.1	100.5, 100.3	100.4, 100.0
比較例 3	同上	92.2, 94.9, 89.5	94.8, 103.5, 98.8	109.9, 113.0, 98.6
		95.9, 93.7	100.0, 92.9	106.6, 100.2
比較例 4	同上	90.2, 94.9, 92.2	99.4, 106.5, 94.9	100.9, 112.5, 98.8
		85.9, 100.5	105.4, 93.0	109.3, 104.4
比較例 5	同上	93.8, 96.1, 88.8	100.9 92.6, 98.1	110.5, 99.0, 98.6
		95.9, 90.6	104.1 99.9	115.5, 100.7
比較例 6	大形状固形物を認める	101.6, 100.0, 99.6	100.2, 99.9, 99.7	99.5, 99.0, 101.0
		99.8, 100.0	100.5, 100.3	99.4, 100.9
比較例 7	変化なし	92.5, 96.6, 100.0	94.3, 105.1, 93.8	111.1, 123.1, 99.9
		95.6, 83.2	101.8, 92.2	107.3, 100.3

【0041】

表 3 の説明

実施例 1 のシクレソニド水性懸濁製剤は、オートクレーブ処理によっても外観

は変化せず含量均一性にも異常は認められなかった。一方比較例 3～5 では外観に変化は認められないものの含量均一性が著しく低下した。また比較例 6 では含量均一性には問題はないもののヒドロキシプロピルセルロースのゲル化に基づくものと思われる大形状の固形物が認められた。また比較例 7 では外観に変化は認められないものの含量均一性が著しく低下した。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、保存剤を添加しないシクレソニド含有水性懸濁製剤を提供することである。

【解決手段】 シクレソニドを含有し、オートクレーブにより滅菌された、シクレソニド含有無菌水性懸濁製剤。

【選択図】 なし

特願2002-193399

出願人履歴情報

識別番号

[000003001]

1. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

氏 名

帝人株式会社